

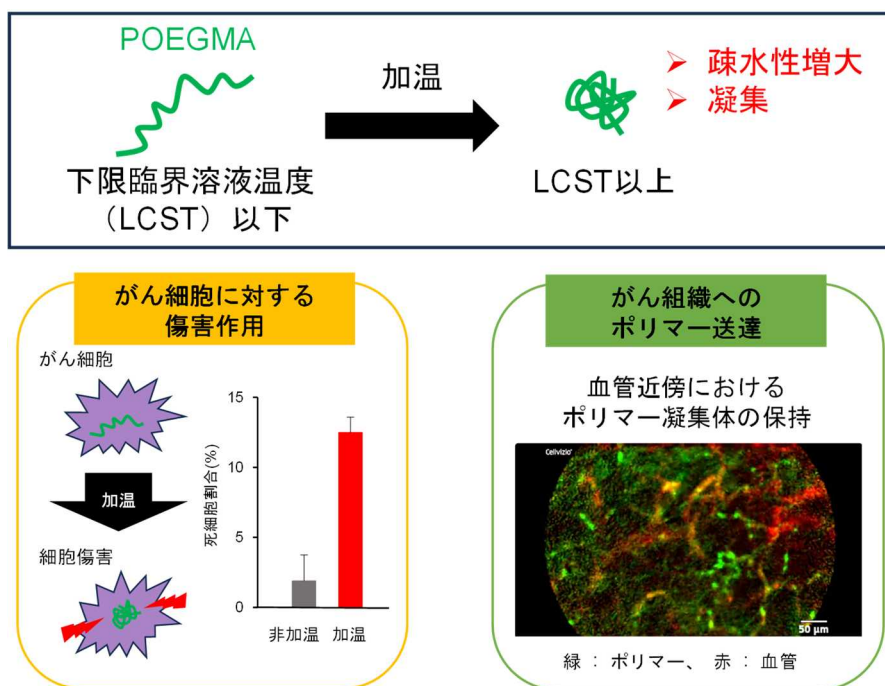
報道関係者 各位

2026 年 10 月 9 日

**熱応答凝集性ポリマーを利用したハイパーサーミア併用がん治療**  
～熱で凝集するポリマーそのものをがん治療材料として利用する新たなアプローチ～

神戸薬科大学 薬品物理化学研究室の 佐野 紘平 准教授(現 放射線管理室)、山崎 俊栄 准教授、向高弘 教授、ならびに慶應義塾大学 理工学部の 蛭田 勇樹 准教授らの研究グループは、加温処置によって物理化学的性質が変化し、がん細胞への取り込みと細胞死を誘導する熱応答凝集性高分子(ポリマー)を開発しました。本研究では、ポリオリゴエチレングリコールメチルエーテルメタクリレート(POEGMA)を基盤として、約41℃で水への溶解性が変化し、分子同士が凝集する熱応答性ポリマーを開発しました。このポリマーは、通常の体温付近ではほとんど細胞毒性を示さない一方で、がん温熱療法の実用温度である43℃の加温条件ではがん細胞への取り込みが増加し、その後、細胞死が時間依存的に増加することを明らかにしました。さらに、担がんマウスを用いた検討では、がん組織を局所的に加温することで、ポリマーのがんへの集積量が、非加温時と比べて2倍以上増加しました。加温したがん組織ではポリマーの凝集体が観察され、熱を利用してポリマーの局所的な挙動を変化させることで、がんへの集積と治療効果を高められる可能性が示されました。本研究結果は、熱応答凝集性ポリマーを「薬を運ぶ材料」としてだけではなく、加温により、それ自体が治療効果を発揮する機能性材料として利用する新しいがん治療法につながるものと期待されます。

本研究結果は、2026 年 9 月 30 日に、国際学術誌「*Journal of Drug Delivery Science and Technology*」にオンライン掲載されました。





## 【研究の背景】

近年、細胞膜に対して物理的な作用を加えることでがん細胞を傷害する治療法が注目されています。例えば、光を利用して細胞膜に傷害を与える光免疫療法<sup>1</sup>などが報告されています。本研究では、こうした「物理的な刺激によって細胞に作用する治療」の考え方を、温度に応答する高分子材料に応用することを考えました。

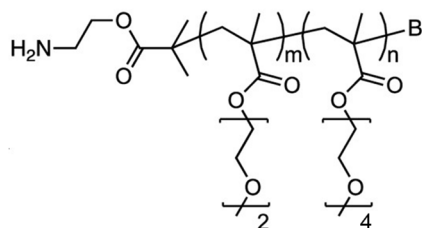
熱応答性ポリマー<sup>2</sup>は、温度の変化に応じて水和状態や分子構造などの物理化学的性質を変化させる高分子です。なかでも、ある温度を超えると水への溶解性が低下して凝集する性質を持つポリマーは、温度を利用して薬物の放出や組織への集積を制御する材料として研究されてきました。

研究グループはこれまでに、熱応答性ポリマーであるポリオキサゾリン(POZ)が、ハイパーサーミア<sup>3</sup>による加温によって凝集することで、がん組織への集積を増加させることを報告しています。また、Poly[oligo(ethylene glycol) methyl ether methacrylate](POEGMA)<sup>4</sup>についても、がん組織へ集積する性質を有することを明らかにしてきました。

そこで今回、POEGMA が温度変化に応答して凝集する性質を利用し、加温によってポリマー自身の細胞への作用を変化させることができるのではないかと考えました。さらに、ハイパーサーミアによってがん組織への集積も変化する可能性について検討しました。

## 【研究成果の概要】

オリゴエチレングリコール鎖の長さが異なる 2 種類の側鎖を組み合わせた POEGMA 誘導体「P(MEO<sub>2</sub>MA-MEO<sub>4</sub>MA)」(右図)を作製しました。この高分子の分子量は約 20 kDa で、約 41.5℃に下限臨界溶液温度(LCST)<sup>5</sup>を示しました。LCST とは、温度の上昇によってポリマーの水への溶解状態が変化する境界となる温度です。



次に、マウス大腸がん由来の Colon26 細胞を用いて、ポリマーの細胞への取り込みを調べました。37℃の条件と比較して、43℃で加温した場合には、取り込み量が約 2 倍増加しました。このことから、ハイパーサーミア条件では、POEGMA のがん細胞への取り込みが増加することが示されました。

さらに、ポリマーを細胞に添加した状態で 43℃、2 時間の加温を行い、その後の細胞死を調べました。その結果、加温後の時間経過に伴って、細胞死の指標となるプロピジウムヨウ化物(PI)陽性細胞の割合が増加しました。一方、37℃で処理した場合には、細胞死は 0.1%未満とほとんど認められませんでした。すなわち、この POEGMA は通常の温度では細胞毒性がほとんどなく、LCST を超える温度での加温によって細胞死が増加することが明らかとなりました。この細胞死については、PI が細胞膜の障害を受けた細胞を染色することから、加温によって凝集したポリマーが細胞膜に作用し、細胞死につながった可能性が考えられます。ただし、本研究では、ポリマーが細胞表面で作用したのか、細胞内に取り込まれた後に作用したのかについては明らかになっておらず、詳細な作用機序の解明には今後の研究が必要です。

さらに、POEGMA のがん組織への集積に対する加温の影響を調べました。がんを左右両腰に形成させたマウスを用い、一方のがんのみを 43℃で 60 分間加温しました。その結果、非加温がんと比べて、加温処置を施したがんへ2倍以上高く集積することが示されました。さらに、蛍光標識した POEGMA を用いてがん組織内での分布を観察したところ、非加温がんとは異なり、加温したがん組織では血管内およびその周囲に多数の蛍光性の凝集体が観察されました。これらの結果から、局所的な加温によって POEGMA の



がん組織内での分布状態が変化し、ポリマーの凝集が誘導されることで、集積が改善する可能性が示されました。

今回の研究により、熱応答凝集性 POEGMA は、温度変化に応じて凝集状態を変化させるとともに、ハイパーサーミア条件下でがん細胞への取り込みや細胞死、がん組織内での分布に変化を示すことが明らかになりました。

従来の熱応答性ポリマーは、主として薬物をがん部位へ運ぶ「薬物送達キャリア」として利用することが検討されてきました。これに対して本研究では、ポリマーそのものが加温に応答して物性を変化させ、細胞への作用に関与する可能性が示されました。今後、熱応答性ポリマーを単なる薬物の運搬材料ではなく、治療に直接関与する材料として利用するという新しい方向性につながるものと期待されます。

本研究は JSPS 科研費(JP22KK0234、JP24K09771)および武田科学振興財団の支援を受けて実施されました。

#### 【用語説明】

- \*1 **光免疫療法**:がん細胞に結合する抗体に光感受性物質を結合させ、特定の波長の光を照射することで、がん細胞を選択的に傷害する治療法。光照射によって光感受性物質が活性化され、細胞膜を損傷させることで、がん細胞を死滅させる。
- \*2 **熱応答性ポリマー**:温度変化に応じて、水への溶解性、分子構造、凝集状態などの物理化学的性質が変化する高分子。本研究で用いた POEGMA は、約 41.5℃を境に凝集状態へ変化する。
- \*3 **ハイパーサーミア**:がん組織などを局所的に加温する治療法。
- \*4 **Poly[oligo(ethylene glycol) methyl ether methacrylate](POEGMA)**:側鎖にオリゴエチレングリコールを有する櫛形構造の高分子。側鎖の構造や組成を調整することで、温度に応答して水和状態や溶解性を変化させることが可能。
- \*5 **下限臨界溶液温度(LCST)**:高分子溶液の温度を上昇させた際に、ポリマーの水への溶解状態が変化する温度。

#### 【掲載論文】

雑誌名: *Journal of Drug Delivery Science and Technology*

論文名: Thermally induced aggregation of a thermoresponsive polymer, POEGMA, enables hyperthermia-assisted cancer therapy

著者: Mizuho Yamasaki, Kohei Sano\*, Airi Sekito, Rin Kawakami, Toshihide Yamasaki, Mai Hayakawa, Mayuko Kira, Yuki Hiruta, Takahiro Mukai\*.

(\*corresponding author)

URL: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2026.108999>



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>&lt;研究に関する問い合わせ&gt;<br/>神戸薬科大学 放射線管理室<br/>准教授 佐野 紘平<br/>〒658-8558<br/>兵庫県神戸市東灘区本山北町4丁目19-1<br/>TEL: 078-441-7519<br/>FAX: 078-441-7506<br/>E-mail: ksano@kobepharma-u.ac.jp</p> <p>神戸薬科大学 薬品物理化学研究室<br/>教授 向 高弘<br/>〒658-8558<br/>兵庫県神戸市東灘区本山北町4丁目19-1<br/>TEL: 078-441-7540<br/>FAX: 078-441-7541<br/>E-mail: tmukai@kobepharma-u.ac.jp<br/>URL:<br/><a href="https://www.kobepharma-u.ac.jp/biophys/">https://www.kobepharma-u.ac.jp/biophys/</a></p> <p>慶應義塾大学 理工学部 応用化学科<br/>准教授 蛭田 勇樹<br/>〒223-8522<br/>神奈川県横浜市港北区日吉3丁目14-1<br/>TEL: 045-566-1566<br/>FAX: 045-566-1568<br/>E-mail: <a href="mailto:hiruta@applc.keio.ac.jp">hiruta@applc.keio.ac.jp</a><br/>URL: <a href="https://analchem.applc.keio.ac.jp">https://analchem.applc.keio.ac.jp</a></p> | <p>&lt;報道に関する問い合わせ&gt;<br/>神戸薬科大学 広報窓口(入試広報課内)<br/>〒658-8558<br/>兵庫県神戸市東灘区本山北町4丁目19-1<br/>TEL: 078-441-7691<br/>FAX: 078-441-7693<br/>E-mail: kouhou@kobepharma-u.ac.jp<br/>URL: <a href="https://www.kobepharma-u.ac.jp">https://www.kobepharma-u.ac.jp</a></p> <p>慶應義塾 広報室<br/>〒108-8345<br/>東京都港区三田 2丁目15-45<br/>TEL: 03-5427-1541<br/>E-mail: m-pr@adst.keio.ac.jp<br/>URL: <a href="https://www.keio.ac.jp/ja/">https://www.keio.ac.jp/ja/</a></p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|